

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



1200円 特許権 (八)

昭和47年1月26日

特許長官 印

1.発明の名前 クドウタイ セイノウホウ
ビリジン誘導体の製造法

2.発明者 オオサカノヒガシスヨシヨウ
大阪府大阪市東住吉区鶴見町ノ102
前田 量三 (ほか/名)

3.特許出願人 郵便番号 541
オオサカノヒガシスヨシヨウ
大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

シカノヒガシスヨシヨウ

(192) 福野製薬株式会社

代表者 エンジニア
吉利一雄

4.代理人 郵便番号 333

大阪市福島区篠崎上2丁目47番地

福野製薬株式会社特許部(電話06-258-5861)

弁理士 67031 岩崎光男

5.添付書類の目録

(1) 附圖書 1通

6.文書 (2) 委任状 1通

(3) 附圖書副本 1通

50 001570



⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

⑩特開昭 51-80862

⑪公開日 昭51(1976)7.15

⑫特願昭 50-1470

⑬出願日 昭49(1974)12.24

審査請求 未請求 (全6頁)

序内整理番号 5647 44

7406 44 5647 44

5647 44

5647 44

⑭日本分類

16 E40/1

10 G11J.3/1

10 H22

10 H24

10 H11.5

⑮Int.CI:

C07D213/620

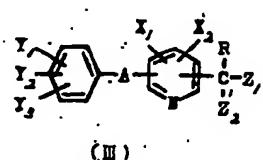
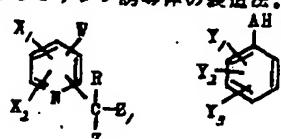
A61K 31/44

えたはアルキル基を表わし、Rはハロゲンまたは
2位もしくは4位のニトロ基を表わし、X₁および
X₂はそれぞれ水素、アルキル基または前者が結合
して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Y₁
Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコ
キシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ
基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、
水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基または
ハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基が結合
して脂環または芳香環を形成してもよく、Z₁
およびZ₂はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カ
ルボキシ基またはカルボン酸エチル基を表わし、
Z₃は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキ
シ基またはカルボン酸エチル基を表わす。)

3.発明の詳細な説明

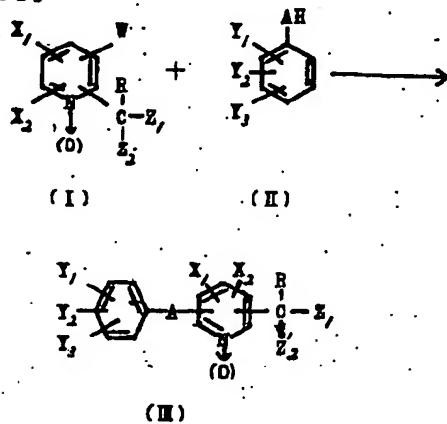
本発明はビリジン誘導体の製造法に関し、その
目的は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および
鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中間体と
して有用なビリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンビ



(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Rは水素

ピリジン誘導体またはそのヨーオキシドにフェノール類またはチオフェノール類を反応させて、さらに必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付してフェノキシピリジン誘導体またはチオフェニルピリジン誘導体あるいはそれらのヨーオキシドを得る点にあり、下記の一般式によつて示される。



(式中、 A は酸素または硫黄を表わし、 B は水素またはアルキル基を表わし、 X はハロゲンまたは2位もしくは4位のニトロ基を表わし、 Y_1 および

がニトロ基で置換されているピリジン誘導体またはそのヨーオキシドに、フェノール類またはチオフェノール類(II)を反応させて、得られた化合物を必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付し、一般式(III)で表わされるピリジン誘導体を得る方法を提供するものである。

本発明方法の原料化合物の一つであるピリジン誘導体またはそのヨーオキシド(I)は上記したようなマロン酸基をピリジン環の任意の位置に有し、さらにハロゲンまたはニトロ基で置換されているが、その上に同一または相異なる1~3個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)で置換されていてもよいし、ピリジン環がベンゼン環のような芳香環またはシクロペシタン環もしくはシクロヘキサン環のような脂環と結合していてもよい。反応させるフェノール類またはチオフェノール類(II)はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基など)、カル

特開昭51-80862(2)
 X_1 はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、 Y_1 、 Y_2 および X_4 はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基が結合して脂環または芳香環を形成してもよく、 Z_1 および Z_2 はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、 Z_3 は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エ斯特ル基を表わす。)

すなわち、本発明は一般式(I)で示されるように、その一方もしくは両方のカルボキシ基がシアノ基もしくはカルバモイル基で置き換えられたはエステル化されていてもよいマロン酸基またはそのマロン酸の α 位がアルキル基で置換されていてもよいマロン酸基を有し、かつその任意の位置がハロゲン(例えば、臭素、塩素、沃素など)で置換されているかまたはその2位もしくは4位

バモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ基など)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノ基など)およびハロゲン(例えば、塩素、臭素、沃素、弗素など)から選ばれる同一または相異なる1~3個の置換基を有していてもよい。またベンゼン等の芳香環または、シクロヘキサン、シクロペシタンなどの脂環を結合環として有していてもよい。

本発明方法は複数性物質(例えば、水酸化アルカリ、水酸化ナトリウム、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど)の存在下あるいは不存在下にピリジン誘導体またはそのヨーオキシド(I)にフェニル化合物(II)を結合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒(例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノ

では、上記加水分解処理に際して脱炭酸反応が同時に進行し、改めて脱炭酸処理をする必要がない場合もあるが、加熱などの常套手段によりカルボキシ基/個の脱離が容易に行なわれる。

なお、原料化合物としてヨーオキシドを用いるがヨーオキシドを目的化合物としない場合は各工程の前後で適宜還元し対応するビリジン誘導体に変換することを考慮すればよく、また逆にヨーオキシドを所望する場合は適宜酸化反応に付せばよい。またベンゼン環上あるいはビリジン環上の置換基が結合反応、加水分解および脱炭酸処理により影響を受ける場合は処理前における保護基の導入あるいは処理後の再修飾など通常の化学反応で用いられる方法により所望する目的物を得ることができる。

かくして得られたビリジン誘導体またはそのヨーオキシドがカルボキシ基を有する場合は、さらに分離、精製または製剤化などの種々の目的に応じて、これを適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土金属塩(

ールなど)中、室温ないし浴槽の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類を反応に供する場合には触媒として酸化第二鉄、銅粉などの金属触媒を用い反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物を用いる場合には反応浴槽とかねさせることも可能である。

上記反応工程により得られたフェノキシピリジン誘導体、フェニルチオピリジン誘導体あるいはそのヨーオキシドはさらに必要に応じて加水分解反応および/または脱炭酸反応に付される。

ここで行われる加水分解反応はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲すればよく、水またはその他の含水浴槽中で、酸(例えば、塗酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など)またはアルカリ(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど)を用いて室温または加熱下に行われる。

脱炭酸反応はマロン酸基の一方のカルボキシ基の脱離を所望する場合に実施される。場合によつ

ては、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明の目的化合物であるビリジン誘導体およびそのヨーオキシド(I)ならびにその塩類は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬、塗布薬などとしての非経口投与のいずれの方針も採用しうる。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例/

ジエチル[2-メチル-2-(6-ニトロ-3-ピリジル)]マロネートヨウリ、4-イソブチルフェノール/ヨウ素および炭酸カリウム粉末/65gをウメチルホルムアミドに溶解し、かきませながら130℃で6時間反応させる。浴槽を留去後残渣に冰水を加えベンゼンで抽出する。抽出液を

10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し浴槽を留去する。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し30%ベンゼン/ヘキサン、60%ベンゼン/ヘキサン、67%ベンゼン/ヘキサンおよび20%エーテル/ベンゼンよりロエテル[2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)]マロネート/8.5gを得る(收率63%)。mp₁₁ 143-165℃。

本品を20%水酸化カリウム水溶液90mlとエタノール90mlの混液に溶解し室温で30分間放置する。エーテルを留去後残渣に少量の水を加えエーテルで洗浄する。活性炭で処理後粗酸で冷水に溶解し、エーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後浴槽を留去し2-メチル-2-[6-(4-イソブチルフェノキシ)-3-ピリジル]マロネート/4.5gを得る。本品を80℃水浴上で30分間加熱後希炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解しエーテルで洗浄する。塩酸で冷水に溶解後エーテルで抽出し抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去

すると油状物 10.8 g が得られる。シクロヘキサン/ヘキサンより結晶化し、さらにエーテル/ヘキサンより再結晶すると $7.7 \sim 7.8^\circ\text{C}$ の結晶としてヨー-(8-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ヒリカル)-プロピオン酸 2.9 g が得られる。

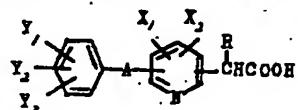
實驗例 2

ジエチル[2-メチル-2-(6-クロロ-3-ビリジル)]マロネート \pm 7/9、フェノール \pm 0.29、炭酸カリウム粉末 \pm 9/9および酸化鉄二銅0.7/9をピリシン4.0gに懸濁し、かきまぜながら160°Cで16時間反応させる。冷却後沪過し、残渣をベンゼンで洗浄し沪液およびベンゼン洗液を合し、溶液を留去する。残渣にベンゼンを加え、10%水酸化ナトリウム水溶液、水、10%希塩酸および水で順次洗浄し、乾燥後溶液を留去する。残渣をシリカゲルクロマトに付しひんゼンで溶出、溶液を留去するとジエチル[2-メチル-2-(6-フェノキシ-3-ビリジル)マロネート \pm 9/9を油状物として得る。本品を以下実施例1と同様に処理すると2-(6-フェノ

特開昭51-8086(4)
キシ-3-ビリジル)プロピオニ酸の油状物ヨウ
リを得る。ヘキサン/エーテルより結晶化および
再結晶をすると即ちヨウタモドを示す。

实例例3-7.9

実例例／または α と同様にして下記の化合物を得る。なお、 α 、 β および γ 側の例えは $-C_6H_5$ とはベンゼン環の α 位をクロロ基が置換していることを表わし、同様に β および γ 側ではピリジン環上の置換基を表わす。 $-A$ -側においては例えは $-O$ はピリジン環の α 位がエーテル結合をしていることを表わす。融点の欄においては例えは Ca_2H_2O はカルシウム塩 γ 水和物を表わす。



(以下參照)

△前記以外の発明者

キシダシ・ヒガガオカチヨウ
大阪府岸和田市東ケ丘町808の53
ヒロセ・カブ
広瀬 春己

73	3,4-ベンゾフ	H	6-0	H	2-0	H	4	H	2-0,5~2-7,5
74	2-Me 3-Me 5-Me	2-0	H	2-0	H	4	H	2-0,5~2-6,0	
75	3-Me 4-Me 5-Me	2-0	H	2-0	H	3	H	2-6~2-7,0	
76	2-Me 3-Me 5-Me	6-0	H	2-0	H	3	H	2-8~2-9	
77	2-Me 4-Me 5-Me	6-0	H	2-0	H	3	H	2-3~2-4	
78	2-Me 4-Me 6-Me	6-0	H	2-0	H	3	H	2-3,5~2-3,6	
79	3-Me 4-Me 5-Me	6-0	H	2-0	H	3	H	2-3,5~2-5,6	

上記表中で用いられる略号は下記の意味を表わす。

Me:メチル基 Met:メトキシ基 Et:エチル基
Ac:アセチル基 An:アニリノ基 d:分解点
Ca:カルシウム Al:アルミニウム複合体

(2) NH-C-OH

手続補正書

←意見書に代えて→

昭和51年3月15日

特許庁長官 聞

1 事件の表示 昭和50年特許願第1570号

2 発明の名称

ビリジン誘導体の製造法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (1921) 榎野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4 代理人

住所 大阪市福島区荒削5丁目12番4号 住居表示更番山番

榎野義製薬株式会社特許部

(電話63-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩崎光

5 拒絶理由通知の日付 昭和51年3月15日

△補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

△補正の内容

(1)明細書ノ1頁5行目と6行目の間に次の文を挿入する。

「該化合物のカルシウム塩／水和物は0/46~148°Cを示す。」

(2)明細書ノ2頁4行目の「実施例3-79」を「実施例3-85」に訂正する。

(3)明細書ノ5頁の表に実施例79に就いて、前4頁に示す「実施例80~85」を挿入する。

(4)明細書ノ5頁下から3行目と4行目の間に。

「Pr:プロピル基 Be:ブチル基」を挿入する。

(5)明細書ノ5頁下から3行目と4行目の間に、下記の文を挿入する。

「実施例86~87」

実施例1または2と同様に反応処理し下記の化合物を得る。

2-(2-エノキシ-4-ビリジル)プロピオン酸N-オキシド キ1.00~1.01°C(分解)。

2-(6-(4-ウロロフェノキシ)-3-ビ
リジル)プロピオニ酸N-オキシド、甲/8.6~
18.7°C.

(以下余白)

<i>δ</i> 0	4-1-Pr	H H	6-0	H H	3 Me	8.9~9.1
<i>δ</i> 1	4-Pr	H H	6-0	H H	3 Me	8.2~8.3, CH ₃ O / 4.8~5.0
<i>δ</i> 2	4-1-Br	H H	6-0	H H	3 Me	11.2~11.3
<i>δ</i> 3	4- <i>n</i> -Br	H H	6-0	H H	3 Me	6.2~7.1
<i>δ</i> 4	4-Br	H H	6-0	H H	3 Me	CaH ₂ O / 4.0~4.2
<i>δ</i> 5	2-1-Br	H H	6-0	H H	3 Me	Ca ₂ H ₂ O / 14~17 (d)

E 上